

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

承認番号	22600AMX01407000
販売開始	2015年6月

β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤

注射用タゾバクタム・ピペラシリン

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

ゾシン® 配合点滴静注用バッグ4.5

ZOSYN® I.V. infusion bag

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 伝染性単核球症の患者〔ペニシリン系抗生物質の投与で発疹が出現しやすいという報告がある〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5
薬剤部 [上室]	有効成分 (1キット中)	タゾバクタム0.5g (力価) 及びピペラシリン水和物4.0g (力価)
	添加剤	炭酸水素ナトリウム注1) 789mg
溶解液部 [下室]		日局生理食塩液100mL (100mL中 塩化ナトリウム0.9g含有)

注1) 溶解補助剤として使用しているが、凍結乾燥により炭酸ガス及び水として消失している。

3.2 製剤の性状

販売名		ゾシン配合点滴静注用バッグ4.5
薬剤部 [上室]：色・製剤		用時溶解して用いる白色～微黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥注射剤
pH [溶解時]		5.0～5.6 [4.5g (力価) /100mL 日局生理食塩液]
浸透圧比注2) [溶解時]		約2 [4.5g (力価) /100mL 日局生理食塩液]

注2) 生理食塩液に対する比

Na含有量：1キット中、Na 24.79mEq (570mg) を含有する。

4. 効能又は効果

○一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クロストリジウム属（クロストリジウム・ディフィシルを除く）、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎

○発熱性好中球減少症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤の投与に際しては、原則として感受性を確認し、β-lactamaseの関与が考えられ、本剤に感性の起炎菌による中等症以上の感染症である場合に投与すること。

〈発熱性好中球減少症〉

- 5.2 本剤は、以下の2条件を満たす患者に投与すること。

- ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
- ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合

- 5.3 本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

- 5.4 本剤の投与に際しては、投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。

- 5.5 本剤の投与に際しては、投与開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

- 5.6 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

- 5.7 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

6. 用法及び用量

〈一般感染症〉

- ・敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の場合
通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g (力価) を1日3回点滴静注する。肺炎の場合、症状、病態に応じて1日4回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg (力価) /kgを1日3回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g (力価) を超えないものとする。

- ・深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染の場合
通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g (力価) を1日3回点滴静注する。

- ・腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合
通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g (力価) を1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。

通常、小児には1回112.5mg (力価) /kgを1日2回点滴静注する。なお、症状、病態に応じて1回投与量を適宜減量できる。また、症状、病態に応じて1日3回に増量できる。ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g (力価) を超えないものとする。

〈発熱性好中球減少症〉

- 通常、成人にはタゾバクタム・ピペラシリンとして、1回4.5g (力価) を1日4回点滴静注する。
- 通常、小児には1回90mg (力価) /kgを1日4回点滴静注する。
- ただし、1回投与量の上限は成人における1回4.5g (力価) を超えないものとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤の投与期間は、成人の腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎の場合は5日間、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、市中肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、発熱性好中球減少症及び小児の腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の場合は14日間、敗血症及び院内肺炎の場合は21日間を目安とすること。

なお、耐性菌の発現等を防ぐため、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

7.2 高齢者では、患者の状態を十分に観察し、例えば2.25gの投与から開始するなど慎重に投与すること。[9.8 参照]

<一般感染症>

7.3 肺炎患者の1日4回投与にあたっては、重症・難治の市中肺炎及び院内肺炎のうち1日4回投与が必要な患者を選択し使用すること。

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[9.1.1、9.1.2 参照]

8.1.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

8.1.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.1.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.2 肝機能障害、腎機能障害、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症、溶血性貧血、低カリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血液検査、肝機能・腎機能検査等を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.3-11.1.5、11.1.10 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤及びペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）
十分な問診を行うこと。ショックがあらわれるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー反応を起こしやすい体質を有する患者
十分な問診を行うこと。アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすい。[8.1、11.1.9 参照]

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者
観察を十分に行うこと。食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 出血素因のある患者
出血傾向を助長するおそれがある。

9.1.5 心臓、循環器系機能障害のある患者
生理食塩液に関する注意として、水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者（血液透析患者を含む）では、血漿半減期の遅延及びAUCの増加が認められ、血中濃度が增大するので、腎機能障害の程度に応じて、投与量の減量又は投与間隔をあけて投与すること。[13.1、16.6.1 参照]

9.2.2 生理食塩液に関する注意として、高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある。[13.1、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が持続するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 乳・幼児（2歳未満）については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。小児感染症試験での下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%（15例/26例）、2歳以上6歳未満で40.6%（13例/32例）であった。

9.8 高齢者

次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[7.2 参照]

- ・一般に、生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。
- ・ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	タゾバクタム及びペバラシリンの半減期が延長することがある。	腎尿細管分泌の阻害により、プロベネシドがタゾバクタム、ペバラシリンの排泄を遅延させると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの排泄が遅延し、メトトレキサートの毒性作用が増強される可能性がある。血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	腎尿細管分泌の有機アニオントランスポーター(OAT1、OAT3)阻害により、ペバラシリンがメトトレキサートの排泄を遅延させると考えられる。
抗凝血薬 (ワルファリン等)	血液凝固抑制作用を助長するおそれがあるので、凝血能の変動に注意すること。	プロトロンビン時間の延長、出血傾向等により相対的に作用が増強するものと考えられる。
バンコマイシン	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤併用時に腎障害が報告されているが、相互作用の機序は不明。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
呼吸困難、喘息様発作、そう痒等をおこすことがある。[9.1.1、14.1.2 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

11.1.3 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（2.7%）、黄疸（頻度不明）
劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALTの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 急性腎障害（0.4%）、間質性腎炎（頻度不明）
急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.5 汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少症（0.4%）、溶血性貧血（頻度不明）
初期症状として、発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血、貧血、黄疸等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.6 偽膜性大腸炎（頻度不明）
偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 間質性肺炎（0.5%）、PIE症候群（頻度不明）
初期症状として、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 横紋筋融解症 (0.2%)

急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること¹⁾。[9.1.2 参照]

11.1.10 低カリウム血症 (4.0%)

倦怠感、脱力感、不整脈、痙攣等を伴う低カリウム血症があらわれることがある。[8.2 参照]

*11.1.11 血球貪食性リンパ組織球症 (血球貪食症候群) (頻度不明)

発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、LDH上昇、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、発赤、紅斑、そう痒、発熱、潮紅、浮腫	水疱性皮膚炎
血液	好酸球増多	白血球減少、好中球減少、単球減少、血小板減少、貧血、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中球増多、単球増多、血小板増多	顆粒球減少、リンパ球増多、出血傾向 (紫斑、鼻出血、出血時間延長を含む)
肝臓	ALT上昇 (9.9%)、AST上昇、 γ -GTP上昇 (9.0%)	LDH上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇	
消化器	下痢 (24.3%)、軟便	悪心、嘔吐、便秘、腹部不快感、腹痛、白色便、口内炎、口唇炎	食欲不振、胸やけ、腹部膨満感、下血
中枢神経		痙攣等の神経症状	
菌交代症		カンジダ症	
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状、ビタミンB群欠乏症状 ^{注)}
その他		意識レベル低下、めまい、不眠、頭痛、CK上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、アンモニウム上昇、ケロール減少、蛋白尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中ウロビリリン陽性	関節痛、動悸、発汗、胸内苦悶感、胸部痛、背部異常感、悪寒、総蛋白減少、アルブミン低下、血糖値低下

注) ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤の投与により、ベネディクト試薬、フェーリング試薬等の還元法による尿糖検査では、偽陽性を呈することがあるので注意すること。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、痙攣等の神経症状、高ナトリウム血症を起こすことがある。特に腎機能障害患者ではこのような症状があらわれやすい。[9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]

13.2 処置

本剤の血中濃度は、血液透析により下げることができる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化

(1) 下記製剤と配合すると、不溶物が析出することがあるので、配合しないこと²⁾。

ジェムザール注射用1g、サンラビン点滴静注用250mg、フェジン静注40mg

(2) 下記製剤と配合すると、3時間後に著しい力価の低下を起こすことがあるので、配合しないこと²⁾。

アミゼットB輸液、キドミン輸液、フトラフル注400mg、5-FU注250mg、ネオフィリン注250mg

(3) 下記製剤と配合すると、3時間後に著しい力価の低下を起こすことがあるので、これらの薬剤との直接の混合を避け、側管又はピギーバック方式により投与すること²⁾。

アミノレバン点滴静注、モリアミンS注、モリブロンF輸液、ネオアミュー輸液

(4) 下記製剤と配合すると、3時間後に色調変化が認められることがあるので、配合後は速やかに使用すること²⁾。

パンスポリン静注用1g、ロセフィン静注用1g

14.1.2 本剤の注射液調製時にショックを伴う接触蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、本剤を調製する際には手袋を使用するなど、直接の接触を極力避けること。[11.1.1 参照]

14.1.3 調製方法

(1) 用時、下室の日局生理食塩液に溶解し、点滴静注すること。

(2) 溶解操作方法

- ・使用直前に外袋を開封する。
- ・溶解液部を手で押して隔壁を開通させ、薬剤を完全に溶解させる。薬剤部と溶解液部を交互に繰り返し押しすと、溶解しやすくなる。
- ・溶解を確認する。上記操作後、ゴム栓部の汚染防止シールをはがして、輸液セットを装着する。

(3) 本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。

(4) 溶解後は速やかに使用すること。

(5) 残液は決して使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 アミノグリコシド系抗生物質 (トブラマイシン等) の混注により、アミノグリコシド系抗生物質の活性低下をきたすので、本剤と併用する場合にはそれぞれ別経路で投与すること。

14.2.2 投与に際しては点滴部位、点滴方法等に十分注意し、点滴速度はできるかぎり緩徐にすること。静脈内注射により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。[15.2.2、15.2.3 参照]

14.2.3 ゴム栓への針刺は、ゴム栓面にまっすぐに行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬液中に混入したり、排出口の側壁を傷つけて液漏れを起こすおそれがある。

14.2.4 通気針は不要である。

14.2.5 連結管 (U字管) による連続投与は行わないこと。

14.2.6 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国において嚢胞性線維症の患者でピペラシリンの過敏症状の発現頻度が高いとの報告がある。

15.1.2 併用により、ベクロニウムの筋弛緩作用を延長させるとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若イヌを用いた反復投与毒性試験 (生後2~4日のイヌに720mg/kg/日を5週間、あるいは生後52~64日のイヌに4,500mg/kg/日を7週間) で、散在性の腎嚢胞が認められたとの報告がある。

15.2.2 ラットに大量の薬剤を急速に静脈内注射した場合、注射速度に起因したと考えられる死亡例が報告されている。[14.2.2 参照]

15.2.3 ウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉・血管）において、注射局所に刺激性が認められた。[14.2.2 参照]

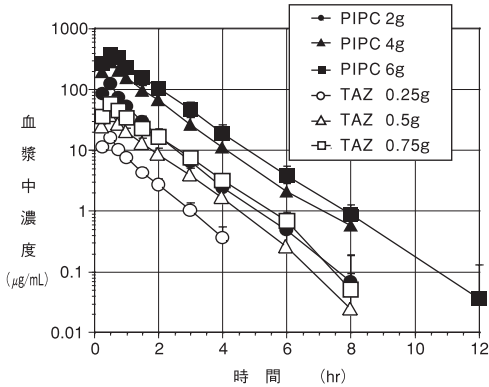
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

健康成人に本剤（2.25g、4.5g及び6.75g^注）を、30分点滴静注したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは図1のとおりであり、タゾバクタム（TAZ）、ピペラシリン（PIPC）の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した³⁾。



投与量	TAZ				
	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L)	CL _T (mL/min)
2.25g ^a	17.5±2.0	16.1±0.7	0.698±0.091	12.9±1.1	241±34
4.5g ^b	47.4±9.5	36.3±6.5	0.814±0.106	12.0±1.4	182±34
6.75g ^a	83.4±12.1	58.2±9.2	0.876±0.118	11.4±2.0	153±22

投与量	PIPC				
	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	V _{ss} (L)	CL _T (mL/min)
2.25g ^a	125±19	122±9	0.820±0.110	13.9±1.2	272±44
4.5g ^b	366±68	286±43	0.868±0.080	12.0±1.6	188±36
6.75g ^a	557±108	380±43	0.893±0.124	12.8±2.1	186±37

(a:n=7, b:n=8, 平均±標準偏差)

図1 健康成人における30分間点滴静注時の血漿中濃度

(2) 反復投与

健康成人に本剤4.5g、30分点滴静注反復投与時の薬物動態は反復投与により変化せず、蓄積性はみられなかった³⁾。

16.1.2 小児

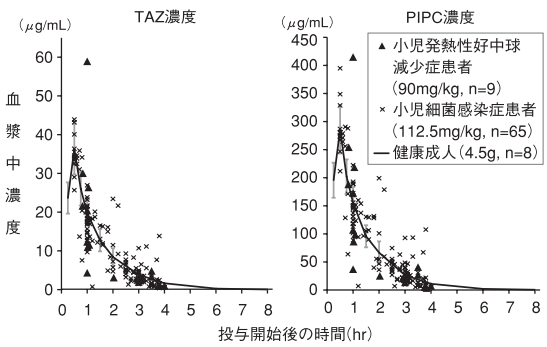
(1) 反復投与

<一般感染症>

小児細菌感染症患者に本剤112.5mg/kgを、30分かけて1日2回又は3回反復点滴静注した時の血漿中濃度の推移は、国内の臨床第I相試験で健康成人に本剤を4.5g、30分点滴静注した時の平均血漿中薬物濃度推移と類似していた（図2）。なお、年齢区分別薬物動態パラメータを検討した結果、TAZ、PIPCともに2歳未満の患者のAUC_{0-∞}は他の年齢区分より高かった。C_{max}、半減期（t_{1/2}）は各年齢区分で類似していた⁴⁾。

<発熱性好中球減少症>

小児発熱性好中球減少症患者に本剤90mg/kgを、30分以上かけて1日4回反復点滴静注した時の血漿中濃度は、小児細菌感染症患者と顕著な違いは認められなかった（図2）。また、小児発熱性好中球減少症患者と小児細菌感染症患者のt_{1/2}、全身クリアランス（CL_T）及び分布容積（V_d）には顕著な違いは認められなかった⁵⁾。



患者	年齢区分 [例数]	年齢 [体重 (kg)]	薬剤	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	V _d (L/kg)
小児発熱性好中球減少症患者 ^c (90mg/kg)	1~13歳 [n=9]	6±4歳 [18.8±7.7]	TAZ	34.3±20.2	21.8±16.2	0.8±0.4	0.39±0.23	0.53±0.52
			PIPC	265.3±136.4	175.3±113.6	0.8±0.3	0.39±0.23	0.49±0.48
小児細菌感染症患者 ^d (112.5mg/kg)	<9ヶ月 [n=7]	7.3±0.5ヶ月 [8.0±1.0]	TAZ	57.9±10.1	27.2±0.8	1.3±0.2	0.22±0.04	0.40±0.01
	9ヶ月~<2歳 [n=19]	14.6±4.0ヶ月 [9.5±1.3]	TAZ	48.0±10.8	26.8±0.9	1.1±0.2	0.27±0.04	0.39±0.01
			PIPC	388.3±94.5	222.9±7.5	1.0±0.2	0.27±0.04	0.38±0.00
	2~<6歳 [n=31]	3.3±1.2歳 [14.7±2.8]	TAZ	40.9±5.1	27.2±0.7	0.9±0.1	0.31±0.04	0.38±0.00
			PIPC	330.3±39.9	224.2±6.0	0.8±0.1	0.31±0.04	0.36±0.00
	6~<12歳 [n=6]	8.7±1.5歳 [31.5±12.3]	TAZ	44.1±16.7	26.9±3.1	1.0±0.3	0.29±0.07	0.36±0.00
			PIPC	365.1±141.1	222.2±26.5	1.0±0.3	0.28±0.07	0.35±0.00
	≥12歳 [n=2]	12, 14歳 [46.2, 48]	TAZ	41.1±1.1	23.3±1.7	1.0±0.0	0.26±0.00	0.36±0.00
PIPC			340.2±14.6	191.3±16.5	1.0±0.1	0.25±0.02	0.35±0.00	

(平均±標準偏差)

c:30分以上かけて1日4回、反復点滴静注した。モデル解析により算出した値を示した。

d:30分かけて1日2回又は3回、反復点滴静注した。母集団薬物動態解析（測定データ数：129点、CL及びV_dに影響を与える共変量：体重）から患者ごとに推定された値を示した。

図2 小児患者における30分間点滴静注時の血中濃度散布図

16.3 分布

TAZとPIPCの配合比が1:4製剤において喀痰、肺、腎、女性性器、腹腔内滲出液、胆汁等への移行が認められている^{6~15)}。

16.4 代謝

ヒト血漿、尿中にTAZの非活性代謝物である2-アミノ-3-メチル-3-スルフィノ-4- (1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル) 酪酸 (M-1) 及びPIPCの活性代謝物であるPIPCの脱エチル体 (DEt-PIPC) が認められている¹⁶⁾。

16.5 排泄

健康成人に本剤4.5gを30分点滴静注したときの12時間までの尿中排泄率はTAZが71.2%、PIPCが52.9%であった³⁾。また、TAZとPIPCの配合比が1:4製剤での小児患者における投与後6時間までの尿中排泄率はTAZが43.3~56.9%、PIPCが39.9~56.4%であった⁶⁾。

なお、*in vitro*試験で、タゾバクタム及びピペラシリンは、有機アニオントランスポーター（OAT1、OAT3）を阻害した¹⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者において、腎機能の低下に依存した本剤のt_{1/2}の遅延及びAUC_{0-t}の増加が認められており、腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合にはその障害の程度により投与量の減量又は投与間隔をあけて投与する必要がある¹⁸⁾（外国人データ）。[9.2.1、9.2.2、13.1 参照]

3.375g 30分点滴静注時、5日目のパラメータ^注)

C _{cr} (mL/min)	例数	1日投与間隔	TAZ		PIPC	
			AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
>90	6	4時間ごと	24.9	0.71	196	0.95
41~60	6	4時間ごと	65.9	2.15	437	1.71
21~40	1	6時間ごと	56.1	1.89	301	0.99
≤20	3	8時間ごと	107	6.00	592	2.89

注) 本剤の承認された成人の用量は1日9g（分2）~18g（分4）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈一般感染症〉

17.1.1 国内臨床試験

成人、小児を対象に本剤をそれぞれ4.5g×2～4回/日（30分以上で点滴静注）、112.5mg/kg×2～3回/日（30分以上で点滴静注）で投与したときの複数の臨床試験を合算した結果は次表のとおりであった^{4,19～24}。

疾患群別有効率^a

疾患群	有効率	原因菌判明例の有効率	適応菌種のみ有効率	
成人	敗血症	19/20 (95.0%)	6/6 (100%)	5/5 (100%)
	肺炎 ^b	148/165 (89.7%)	76/80 (95.0%)	76/80 (95.0%)
	腎盂腎炎	30/31 (96.8%)	30/31 (96.8%)	28/29 (96.6%)
	複雑性膀胱炎	29/29 (100%)	29/29 (100%)	26/26 (100%)
	腹膜炎	33/37 (89.2%)	23/26 (88.5%)	23/26 (88.5%)
	腹腔内膿瘍	26/28 (92.9%)	24/26 (92.3%)	22/24 (91.7%)
	胆嚢炎	18/18 (100%)	14/14 (100%)	13/13 (100%)
胆管炎	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	
小児	肺炎	49/50 (98.0%)	40/41 (97.6%)	40/41 (97.6%)
	腎盂腎炎	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
	複雑性膀胱炎	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
合計	361/387 (93.3%)	251/262 (95.8%)	242/253 (95.7%)	

a:投与終了時又は中止時の有効率

b:院内肺炎の投与終了時又は中止時及び投与終了7日後の有効率は各々16/18 (88.9%)及び12/18 (66.7%)であった。

菌種別菌消失率（適応症のみの菌消失率）

菌種	成人	小児	合計
ブドウ球菌属	19/20 (95.0%)	2/2 (100%)	21/22 (95.5%)
レンサ球菌属	20/21 (95.2%)		20/21 (95.2%)
肺炎球菌	50/50 (100%)	22/23 (95.7%)	72/73 (98.6%)
腸球菌属	35/39 (89.7%)		35/39 (89.7%)
モラクセラ (ブランハマ)・カタールシ	5/5 (100%)	11/11 (100%)	16/16 (100%)
大腸菌	58/61 (95.1%)	4/4 (100%)	62/65 (95.4%)
シトロバクター属	6/7 (85.7%)		6/7 (85.7%)
クレブシエラ属	22/23 (95.7%)		22/23 (95.7%)
エンテロバクター属	11/11 (100%)		11/11 (100%)
セラチア属	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)
プロテウス属	2/2 (100%)		2/2 (100%)
インフルエンザ菌	18/18 (100%)	25/29 (86.2%)	43/47 (91.5%)
緑膿菌	16/20 (80.0%)		16/20 (80.0%)
アシネトバクター属	1/1 (100%)		1/1 (100%)
ペプトストレプトコッカス属	6/7 (85.7%)		6/7 (85.7%)
クロストリジウム属	4/4 (100%)		4/4 (100%)
バクテロイデス属	26/28 (92.9%)		26/28 (92.9%)
ブレボテラ属	1/2 (50.0%)		1/2 (50.0%)
合計	301/320 (94.1%)	65/70 (92.9%)	366/390 (93.8%)

〈発熱性好中球減少症〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

国内の発熱性好中球減少症患者（成人118例、小児12例）を対象に、本剤をそれぞれ4.5g×4回/日（30分以上で点滴静注）、90mg/kg×4回/日（30分以上で点滴静注）で7日間（最長14日間）投与したときの試験成績の概要は次表のとおりであった⁵。

解熱効果及び臨床効果

対象患者	解熱効果 ^c		臨床効果
	投与4日目	投与終了/中止時	投与終了/中止時
成人	47/94 (50.0%)	58/94 (61.7%)	55/93 (59.1%)
小児	5/8 (62.5%)	5/8 (62.5%)	6/8 (75.0%)

c:1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

臨床試験における副作用評価可能症例数は129例で、副作用発現率は41.1% (53例)であった。主な副作用は下痢11.6% (15/129例)、肝機能異常7.8% (10/129例)、低カリウム血症5.4% (7/129例)、発疹3.1% (4/129例)、腎機能障害2.3% (3/129例)等であった。また、臨床検査値の変動は主としてγ-GTP上昇6.2% (8/129例)、クレアチニン上昇3.1% (4/129例)、ALT上昇2.3% (3/129例)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タゾバクタムがβ-ラクタマーゼのペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ及び基質特異性拡張型β-ラクタマーゼを強く不活性化するため、ピペラシリンがこれらの酵素によって加水分解されることを防衛し、ピペラシリン耐性菌に対して抗菌力を示す。また、ピペラシリンは細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を示す^{25～30}。

18.2 抗菌作用

ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、緑膿菌等のグラム陰性菌及び嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する。また、β-ラクタマーゼ産生のピペラシリン耐性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す^{31～36}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 タゾバクタム

一般的名称：タゾバクタム(Tazobactam)

化学名：(2S,3S,5R)-3-Methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide

分子式：C₁₀H₁₂N₄O₅S

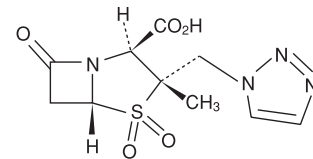
分子量：300.29

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

炭酸水素ナトリウム溶液(3→100)に溶ける。

化学構造式：



融点：184℃付近（分解）

分配係数：1.5×10⁻³（1-オクタノール/水、pH7）

略号：TAZ

19.2 ピペラシリン水和物

一般的名称：ピペラシリン水和物(Piperacillin Hydrate)

化学名：(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-[(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl)amino]-2-phenylacetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid monohydrate

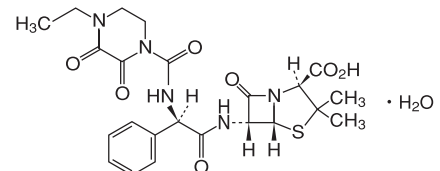
分子式：C₂₃H₂₇N₅O₇S · H₂O

分子量：535.57

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



融点：150～160℃（分解）

分配係数：7.1×10⁻²（1-オクタノール/水、pH7）

略号：PIPC · H₂O

20. 取扱い上の注意

20.1 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

20.2 次の場合は使用しないこと。

- ・外袋が破損している場合。
- ・溶解液の漏れが認められる場合。
- ・隔壁の開通前に薬剤が溶解している場合。
- ・薬剤が変色している場合や溶解液が着色している場合。
- ・ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。

22. 包装

10キット

23. 主要文献

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) 社内資料：ゾシン静注用4.5/ゾシン静注用2.25の配合変化試験
- 3) 柴 孝也：日本化学療法学会雑誌. 2010；58（S-1）：1-10
- 4) 砂川慶介 他：日本化学療法学会雑誌. 2010；58（S-1）：88-102
- 5) Tamura, K. et al.：J. Infect. Chemother. 2015；21：654-662
- 6) 藤井良知 他：Jpn. J. Antibiot. 1995；48（3）：311-345
- 7) 大石和徳 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：452-467
- 8) 渡辺 彰 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：332-345
- 9) 宮本直哉 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：636-641
- 10) 北川敏博 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：559-567
- 11) 谷村 弘 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：612-628
- 12) 清水宏之 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：568-571
- 13) 保田仁介 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：657-665
- 14) 神崎寛子 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：666-670
- 15) 穴戸春美 他：Tazobactam/Piperacillinの肺組織及び胸水中移行（承認年月日：2008年7月16日、CTD2.5.3.1）
- 16) 松本慶蔵 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：281-299
- 17) hOAT1発現S2細胞、hOAT3発現S2細胞及びhOAT4発現S2細胞への放射性標識リガンドの取り込みに及ぼすタゾバクタム及びピペラシリンの影響（承認年月日：2008年7月16日、CTD2.5.3.1、2.7.2.2）
- 18) 腎機能障害患者での薬物動態（承認年月日：2008年7月16日、CTD2.7.6.6）
- 19) 柴 孝也 他：日本化学療法学会雑誌. 2010；58（S-1）：73-87
- 20) 荒川創一 他：日本化学療法学会雑誌. 2010；58（S-1）：62-72
- 21) 渡辺 彰 他：日本化学療法学会雑誌. 2010；58（S-1）：11-28
- 22) 渡辺 彰 他：日本化学療法学会雑誌. 2010；58（S-1）：29-49
- 23) 相川直樹 他：日本化学療法学会雑誌. 2010；58（S-1）：50-61
- 24) 三嶋廣繁 他：日本化学療法学会雑誌. 2012；60（5）：560-572
- 25) 西野武志 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：73-101
- 26) 櫻田千恵子 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：135-155
- 27) Higashitani, F. et al.：J. Antimicrob. Chemother. 1990；4（4）：567-574
- 28) 栞原（新井）京子 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：51-61
- 29) 南 新三郎 他：Chemotherapy. 1994；42（S-2）：164-177
- 30) 石井良和 他：Therapeutic Research. 1994；15：4135-4139
- 31) 伊東優子 他：各種細菌に対するYP-18の抗菌活性（承認年月日：2008年7月16日、CTD2.4.2.1、2.6.2.2）

- 32) 伊東優子 他： β -ラクタマーゼ産生菌に対するYP-18の抗菌活性（承認年月日：2008年7月16日、CTD2.4.2.2、2.6.2.2）
- 33) 田中知暁 他： β -Lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPACR) に対するYP-18の抗菌活性（承認年月日：2008年7月16日、CTD2.4.2.3、2.6.2.2）
- 34) 福田淑子 他：*In vitro* pharmacokinetic modelにおける基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌に対するYP-18の殺菌効果（承認年月日：2008年7月16日、CTD2.4.2.4、2.6.2.2）
- 35) 山口恵三 他：日本化学療法学会雑誌. 2011；59（2）：177-187
- 36) Kuck, NA. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1989；33（11）：1964-1969

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

26.2 開発

大鵬薬品工業株式会社、富士フィルム富山化学株式会社